

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.010

烟花苷对 H₂O₂ 致 LO2 细胞损伤的保护作用*

姑丽巴哈尔·艾木都拉¹, 张石蕾², 刘涛², 姚雨含³, 赵军^{3△}

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011;
3. 新疆维吾尔自治区药物研究所维吾尔药重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830004)

摘要:目的 探讨雪白睡莲有效成分烟花苷对 H₂O₂ 致损伤 LO2 细胞的保护作用。方法 取对数生长期的细胞, 分为正常组和烟花苷干预组, 对于不同质量浓度的烟花苷培养液, 采用 H₂O₂ (0.6 mmol/L) 体外诱导 LO2 细胞损伤肝细胞, 采用四氮唑 (MTT) 比色法测定并计算细胞活力。检测细胞上清液中谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平及丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和一氧化氮 (NO) 含量, 评价烟花苷对肝细胞损伤的保护作用。结果 给药 24, 48, 72 h 后, 烟花苷质量浓度在 6.25 ~ 100 μg/mL 范围内对正常人肝细胞 LO2 无毒性作用, 且细胞的存活率大于 90%; 0.6 mmol/L H₂O₂ 可改变 LO2 细胞的形态结构, 并抑制其活性; 可提高细胞 AST 和 ALT 水平, 以及 MDA 和 NO 含量, 降低 SOD 活性; 睡莲花烟花苷可拮抗 H₂O₂ 对 LO2 细胞的损伤, 并显著降低 H₂O₂ 致急性损伤肝细胞的 ALT 和 AST 的释放量及 MDA 和 NO 的含量 ($P < 0.05$), 提高 SOD 活力 ($P < 0.05$)。结论 雪白睡莲烟花苷对 H₂O₂ 致 LO2 细胞损伤有保护作用。

关键词: 睡莲花; 烟花苷; 过氧化氢; LO2; 肝细胞损伤; 保护作用

中图分类号: R932; R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)15-0042-05

Protective Effect of Nicotiflorin from *Nymphaea Candida* on H₂O₂-Induced LO2 Cells Damage

Gulibahaer AIMUDULA¹, ZHANG Shilei², LIU Tao², YAO Yuhang³, ZHAO Jun³

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 2. College of Public Hygiene, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 3. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Materia Medica, Urumqi, Xinjiang, China 830004)

Abstract: Objective To study protective effect of nicotiflorin from *Nymphaea candida* on H₂O₂-induced LO2 cells damage. **Methods** LO2 cell injury was induced by H₂O₂ (0.6 mmol/L), and the experiment was divided into the control group and the nicotiflorin intervention group. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay calculated cells viability. Levels of glutamate aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), malondialdehyde (MDA), oxide dismutase (SOD), and nitric oxide (NO) in the cells supernatant was detected to evaluate the protective effect of liver cells damage. **Results** Nicotiflorin in the range of 6.25 - 100 μg/mL had no toxic effect on LO2 cells after 24, 48 and 72 h, and the cell survival rate was above 90%. 0.6 mmol/L H₂O₂ could change the morphological structure of LO2 cells, inhibit their activities, increase AST, ALT, MDA and NO levels, and decrease of SOD activity. Nicotiflorin could antagonize the damage of H₂O₂ on LO2 cells, significantly reduce the ALT, AST, MDA and NO levels ($P < 0.05$), and improve SOD activity ($P < 0.05$). **Conclusion** Nicotiflorin from *Nymphaea candida* has a protective effect on H₂O₂ induced LO2 cells damage.

Key words: *Nymphaea candida*; nicotiflorin; H₂O₂; LO2; liver cells damage; protective effect

新疆特色药材雪白睡莲可用于感冒发热、头痛咳嗽、心悸不安、咽痛等疾病^[1], 是消迪娜儿糖浆、祖卡木颗粒等抗炎、抗病毒复方制剂的主要成分^[2]。睡莲花发挥药效的主要成分为黄酮、酚酸等, 黄酮类成分烟花苷含量较高, 达 0.32%^[3]。烟花苷化学名为山柰酚-3-O-β-D-芸香糖苷, 存在于红花、睡莲等多种中药中, 具有抗氧化、抗炎、降血糖和保护神经等多种生物活性^[4-6]。睡莲花烟花苷对有刀豆蛋白 A 和半乳糖胺致小鼠急性肝损伤均有较好的保护作用^[7-8], 其作用机制与其清除自由基、抑制脂质过氧化及下调促炎细胞因子有关^[7]。本研究中采用过氧化氢 (H₂O₂) 致 LO2 细胞损伤模型观察睡莲花烟花苷对肝细胞损伤的保护作用, 为睡莲花及

烟花苷的深入开发提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与细胞

仪器: Multiskan GO 型自动酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); BA210 型倒置相差显微镜 (德国 Mtic 公司); BCD-275TMBC 型超低温冰箱 (青岛海尔股份有限公司); Heracell 型 CO₂ 恒温培养箱 (美国赛默飞世尔公司); KS12 型超净工作台 (美国 Thermo Scientific 公司); HHW420 型电热恒温水浴锅 (深圳市博大精科技实业有限公司); AB104-N 型电子天平 (上海梅特勒托利多公司, 精度为万分之一); KS12 型离心机 (美国 Thermo Scientific 公司)。

*基金项目: 国家自然科学基金 [81760631]。

第一作者: 姑丽巴哈尔·艾木都拉, 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物的研究与开发, (电子信箱) 2217705973@qq.com。

△通信作者: 赵军, 男, 博士研究生, 研究员, 研究方向为中药与天然药的研究与开发, (电子信箱) zhaojun21cn@163.com。

试药:烟花苷(nicotiflorin,含量大于98.0%,由新疆维吾尔自治区药物研究所药物合成室自制);胎牛血清(FBS, BI公司,批号为1805172);RPMI-1640培养基(批号为AD22797263),磷酸盐平衡生理盐水(PBS,批号为AD15805314),胰蛋白酶(批号为J170048),双抗溶液(批号为J170049),均购自美国Hyclone公司;溴化二甲噻唑二苯四氮唑(MTT, Coolaber公司,批号为CM28152114);二甲基亚砜(DMSO, Vetec公司,批号为WXBC5269V);谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)和总蛋白定量(BCA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20190110, 20190109, 20190614, 20190111, 20190108, 20190408);过氧化氢(H_2O_2 , 分析纯, 北京益利精细化学品有限公司);其他试剂均为国产分析纯。

细胞:人正常肝细胞(LO2细胞)由新疆医科大学中心试验室提供,经本实验室传代后液氮保存。

1.2 方法

1.2.1 试药准备

MTT溶液制备:取MTT 25 mg,精密称定,加入预先装有5 mL PBS溶液的烧杯中,使其充分溶解,0.22 μ m微孔滤膜过滤,除菌,分装于无菌EP管中, -20℃冰箱避光保存。

药液制备:取烟花苷10 mg,精密称定,加0.01 mL DMSO和0.9 mL PBS,配成10 mg/mL的母液,用0.22 μ m微孔滤膜过滤,除菌,4℃保存,临用前加培养液稀释至实验所需的终浓度。

1.2.2 正常肝细胞培养和传代

细胞复苏:将冻存的LO2细胞从-80℃低温冰箱或液氮罐中取出,放到预先加热好的37℃恒温水浴箱中,快速振摇至冻存的细胞充分溶解,将含有细胞悬液的冻存管置离心机中,1 000 r/min离心5 min,弃上清液,加入1~2 mL DMEM完全培养液(含10% FBS与1%双抗的RPMI-1640培养基),轻轻吹打细胞,混匀,移至培养瓶,培养瓶中再加入3~4 mL完全培养液,混匀,置5% CO_2 培养箱,37℃条件下培养。

细胞培养传代:待细胞约生长至70%~80%时,将长满细胞的培养瓶中的培养液完全吸去,尽量吸取干净,但不触碰培养皿底。其后用加入2~3 mL PBS洗涤细胞1~2次(动作轻柔,以免将细胞直接从瓶底冲刷下来,引起细胞的损伤及破裂),加入1 mL 0.25%胰酶进行消化,置倒置相差显微镜下观察,当细胞的形态缩小呈现圆粒状时,轻轻吹打细胞,再加入2 mL完全培养液终止胰酶的消化作用,1 000 r/min行离心5 min,弃去

上清液,加入1~2 mL DMEM完全培养液,移液枪匀速吹打离心后的细胞团块,动作轻柔,均匀吹打,按稀释比例转移到新的培养瓶中,以常规培养条件培养。一般约2~3 d传代1次,细胞按1/5~1/4比例传代(取对数生长期的细胞用于正式实验)。

细胞冻存:取预先配制好的冻存液(将DMSO 0.1 mL与0.9 mL FBS混匀,现配现用)备用。采用离心方法收集细胞,加1 mL冻存液,用吸管进行轻打后移至无菌冻存管中,封口,进行标注,置-4℃冰箱30 min,移至-20℃冰箱30 min,以细胞完全冻住为标准,立即将细胞置-80℃冰箱中,24 h后将细胞转移到液氮罐中。

细胞计数:消化细胞制成细胞悬液。将血球计数板及盖片擦拭干净,并将盖片盖在计数板上。吸取细胞悬液10 μ L,滴加在盖片边缘,使悬液自然充满盖片和计数板之间。静置1 min,镜下观察,计算计数板4个大格细胞总数,压线细胞只计左侧和上方,不计右侧和下方。按以下公式计算。细胞悬液细胞数(mL) = 4个大格细胞总数/4 $\times 10^4$ 。

1.2.3 MTT法测定细胞活性

取处于指数生长期的LO2细胞,加入适量0.25%胰蛋白酶消化约2 min。用完全培养液(含10% FBS与1%双抗的RPMI-1640培养液)调成细胞密度为 5×10^4 /mL的细胞悬液,接种于96孔板,每孔100 μ L。分为空白组、正常对照组(A组)和不同剂量烟花苷组(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 组,烟花苷质量浓度分别为6.25, 12.5, 25, 50, 100 μ g/mL),每组设6个复孔,细胞贴壁后,弃去旧的培养液,更换新的培养液;C组继续在37℃及5% CO_2 培养箱中培养24, 48, 72 h后,取出培养板;每孔加入5 mg/mL的MTT 10 μ L,混匀,继续培养4 h,弃上清液,每孔加入100 μ L DMSO,震荡10 min,使结晶充分溶解均匀。采用酶标仪于490 nm波长处测定每孔的吸光度(A)值,重复3次,计算。细胞存活率(%) = $(OD_{实验组} - OD_{空白孔}) / (OD_{正常对照组} - OD_{空白孔}) \times 100\%$ 。

1.2.4 H_2O_2 致LO2细胞损伤模型的建立

取处于指数生长期的细胞,加入适量0.25%胰蛋白酶消化,调成 5×10^4 /mL细胞悬液,接种于96孔板,每孔200 μ L,24 h后待细胞贴壁生长,弃上清液。分为空白组、正常对照组(A组)及模型组(B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 组, H_2O_2 质量浓度分别为0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 mmol/L),每孔200 μ L,每组设6个复孔,继续在37℃及5% CO_2 培养箱中培养2, 4, 8, 12, 24 h,观察细胞生长状态。采用MTT法测定LO2细胞活力,并计算细胞存活率。

1.2.5 烟花苷对LO2细胞损伤的保护作用

取对数生长期的细胞,加入适量消化液消化,用

10% FBS 与 1% 双抗的 RPMI - 1640 培养液调成细胞密度为 $5 \times 10^4/\text{mL}$ 的悬液,将细胞悬液接种于 96 孔板中,每孔 200 μL ,置 37 $^{\circ}\text{C}$ 及 5% CO_2 培养箱中培养 24 h 后,待细胞贴壁生长,弃上清液。设为正常对照组(A 组)、模型组(B 组)及不同剂量烟花苷组($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$ 组)(睡莲烟花苷质量浓度分别为 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,每孔 200 μL)。A 组、B 组加完全培养液,每组设 6 个平行孔,继续培养 24 h;C 组和 B 组给予 H_2O_2 溶液,每孔 200 μL (H_2O_2 的终浓度为 0.6 mmol/L);A 组加完全培养液,培养 4 h;每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μL ,混匀,继续培养 4 h,弃上清液,每孔加入 150 μL DMSO,震荡 10 min,使结晶充分溶解均匀。采用酶标仪于 490 nm 波长处测定每孔吸光度值(重复 3 次),计算细胞存活率。

1.2.6 细胞上清液肝功能及氧化指标测定

取对数生长期的细胞,加入适量消化液消化,用 10% FBS 与 1% 双抗的 RPMI - 1640 培养液调成细胞密度为 $5 \times 10^4/\text{mL}$ 的悬液,将细胞悬液接种于 6 孔板,每孔 2.0 mL,置 37 $^{\circ}\text{C}$ 及 5% CO_2 培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁生长,弃上清液。分组同 1.2.5 项。A 组、B 组加完全培养液,每组设 6 个平行孔,继续培养 24 h;C 组和 B 组给予 H_2O_2 溶液,每孔 200 μL (H_2O_2 的终浓度为 0.6 mmol/L);A 组加完全培养液(每孔 2 mL),每组设 6 个复孔,继续培养 4 h,观察细胞生长状态,按试剂盒说明书操作,检测 ALT,AST,MDA,SOD,NO 水平。实验重复 3 次。

1.2.7 细胞形态观察

用倒置相差显微镜观察细胞的形态及生长状况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,多组间比较采用 One-way ANOVA 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞毒性试验结果

与 A 组比较,C 组作用 24,48,72 h 时均对 LO2 细胞增殖无明显影响和毒性作用,细胞活力正常,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明此质量浓度范围内对 LO2 细胞无毒,为安全剂量范围。详见表 1。

表 1 烟花苷对 LO2 细胞活力的影响($\bar{X} \pm s$)

组别	给药剂量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	细胞存活率(%)		
		24 h	48 h	72 h
A 组		100.00 $\pm$ 0.1	100.00 $\pm$ 0.10	100.00 $\pm$ 0.05
C_1 组	6.25	104.38 $\pm$ 0.10*	100.32 $\pm$ 0.07*	102.47 $\pm$ 0.02*
C_2 组	12.5	104.32 $\pm$ 0.06*	99.08 $\pm$ 0.14*	104.72 $\pm$ 0.02*
C_3 组	25	103.96 $\pm$ 0.05*	100.73 $\pm$ 0.15*	103.05 $\pm$ 0.04*
C_4 组	50	103.10 $\pm$ 0.07*	102.01 $\pm$ 0.12*	104.12 $\pm$ 0.07*
C_5 组	100	102.68 $\pm$ 0.12*	98.13 $\pm$ 0.09*	96.22 $\pm$ 0.13*

注:与正常对照组相比,* $P > 0.05$ 。表 2 同。

2.2 H_2O_2 致 LO2 细胞损伤模型

MTT 检测结果显示,随着 H_2O_2 浓度的增高,LO2 细胞活力逐渐降低。与 B 组比较,A 组细胞贴壁生长正常,细胞大小均匀,胞浆丰富;与 A 组比较,B 组浓度在 0.4 ~ 1.2 mmol/L 范围内对 LO2 细胞均造成明显损伤($P < 0.05$),其中 0.6 mmol/L H_2O_2 处理 LO2 细胞 4 h 后,造成的细胞损伤在 50% ~ 60%,细胞皱缩变圆,部分细胞脱落,细胞碎片较多,适合造模条件,详见表 2。故选择 0.6 mmol/L H_2O_2 处理 LO2 细胞 4 h 建立 H_2O_2 损伤 LO2 细胞模型以探讨睡莲花烟花苷的抗氧化保肝作用。

表 2 不同浓度 H_2O_2 处理 LO2 不同时间的损伤($\bar{X} \pm s$)

组别	浓度 (mmol/L)	细胞存活率(%)				
		2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
A 组		100.00 $\pm$ 0.28	100.00 $\pm$ 0.58	100.00 $\pm$ 0.42	100.00 $\pm$ 0.46	100.00 $\pm$ 0.21
B_1 组	0.4	64.04 $\pm$ 0.70*	61.82 $\pm$ 0.14*	58.77 $\pm$ 0.20*	55.30 $\pm$ 0.24*	30.04 $\pm$ 0.08*
B_2 组	0.6	65.79 $\pm$ 0.94*	57.85 $\pm$ 0.07*	48.13 $\pm$ 0.13*	51.76 $\pm$ 0.28*	27.16 $\pm$ 0.09*
B_3 组	0.8	63.02 $\pm$ 0.09*	54.86 $\pm$ 0.11*	36.90 $\pm$ 0.12*	49.62 $\pm$ 0.25*	23.61 $\pm$ 0.06*
B_4 组	1.0	57.86 $\pm$ 0.39*	38.61 $\pm$ 0.21*	35.44 $\pm$ 0.11*	34.79 $\pm$ 0.28*	21.03 $\pm$ 0.25*
B_5 组	1.2	53.45 $\pm$ 0.12*	30.80 $\pm$ 0.13*	28.68 $\pm$ 0.20*	25.09 $\pm$ 0.16*	21.48 $\pm$ 0.06*

2.3 烟花苷对 H_2O_2 致 LO2 细胞损伤的保护作用

与 A 组比较,B 组细胞存活率下降($P < 0.01$)。与 B 组比较,睡莲花烟花苷质量浓度为 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时均能显著提高 LO2 细胞的存活率,差异有统计学意义($P < 0.01$),能显著降低 H_2O_2 导致的细胞活力下降,详见表 3。在倒置相差显微镜下观察发现,A 组细胞生长状态良好,贴壁较牢,细胞间连接紧密,边界清楚,大小均匀;B 组细胞数量明显减少,细胞边界不清,甚至损伤破裂,有细胞脱落;与 B 组相比,C 组细胞数量和形态明显改善,基本接近 A 组,详见图 1。

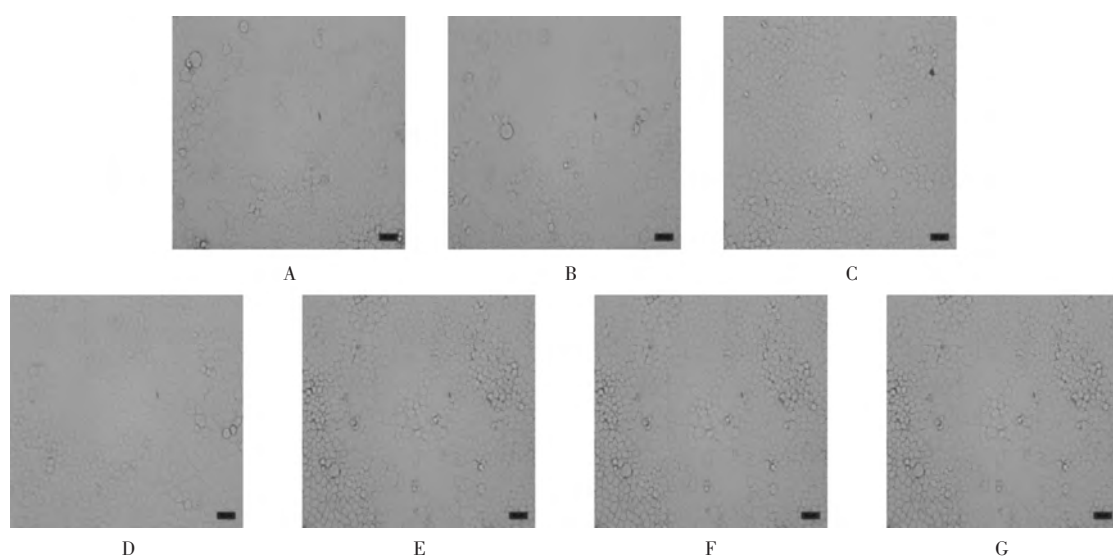
表 3 烟花苷对 H_2O_2 损伤 LO2 细胞存活及肝功能、氧化指标的影响($\bar{X} \pm s$)

组别	给药剂量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	细胞存活率 (%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mg prot)	NO ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
A 组		100.00 $\pm$ 0.83	3.53 $\pm$ 2.24	46.49 $\pm$ 3.23	40.42 $\pm$ 3.00	282.03 $\pm$ 2.03	1.38 $\pm$ 1.27
B 组		48.31 $\pm$ 6.27 [‡]	26.23 $\pm$ 8.45 [‡]	97.40 $\pm$ 8.09 [‡]	86.33 $\pm$ 3.95 [‡]	172.82 $\pm$ 9.62 [‡]	3.20 $\pm$ 1.22 [‡]
C_1 组	6.25	75.56 $\pm$ 3.62*	5.75 $\pm$ 1.68*	50.17 $\pm$ 3.95*	63.37 $\pm$ 2.26*	242.19 $\pm$ 1.14*	1.66 $\pm$ 1.23
C_2 组	12.5	72.82 $\pm$ 7.37*	5.54 $\pm$ 1.96*	47.04 $\pm$ 5.85*	59.91 $\pm$ 2.47*	237.75 $\pm$ 5.17*	1.65 $\pm$ 1.20*
C_3 组	25	71.15 $\pm$ 5.39*	5.20 $\pm$ 1.70*	46.89 $\pm$ 2.14*	58.92 $\pm$ 3.90*	226.04 $\pm$ 15.96*	1.69 $\pm$ 0.95*
C_4 组	50	70.03 $\pm$ 3.81*	5.56 $\pm$ 1.33*	46.68 $\pm$ 2.50*	47.46 $\pm$ 2.88*	222.98 $\pm$ 8.98*	1.81 $\pm$ 1.29*
C_5 组	100	68.70 $\pm$ 6.76*	5.23 $\pm$ 0.75*	47.38 $\pm$ 5.04*	47.00 $\pm$ 3.66*	210.85 $\pm$ 15.50*	1.82 $\pm$ 1.14*

注:B 组给予 0.6 mmol/L H_2O_2 溶液。与 A 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 烟花苷对 H_2O_2 损伤 LO2 细胞肝功能及氧化指标的影响

结果见表 3。与 A 组比较,B 组可明显提高 LO2 细胞上



A. 正常对照组 B. 模型组(H_2O_2 终浓度为 0.6 mmol/L) C-G. 烟花苣($6.25, 12.5, 25, 50, 100 \text{ }\mu\text{g/mL}$)

图1 细胞形态图($\times 100$)

清液中AST和ALT的水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与B组比较,烟花苣能明显降低细胞上清液中AST和ALT的水平($P < 0.05$)。与A组比较,B组LO2细胞上清液中MDA和NO含量升高,SOD含量降低($P < 0.05$);与B组比较,C组LO2细胞上清液中MDA和NO含量降低,SOD含量升高($P < 0.05$)。

3 讨论

在正常生理情况下,体内的氧化还原反应保持着平衡状态,氧自由基和抗氧化系统是维持平衡的重要因素。氧自由基大量产生或抗氧化系统功能减弱,均会导致组织细胞的抗氧化损伤。 H_2O_2 是体内最常见的一种氧自由基,在多种组织损伤中起着关键作用。本研究中以LO2肝细胞为研究对象,通过药物对正常细胞及损伤细胞增殖、形态及生化指标的影响,体外肝毒性通常表现在LO2细胞活力下降、细胞形态受损、细胞膜受损通透性增加,评价其防治肝损伤的作用及作用机制^[9-10]。采用 0.6 mmol/L H_2O_2 作用于LO2细胞后,引起LO2细胞的氧化性损伤^[11-13],细胞膜和细胞结构遭到破坏,导致其清除自由基能力下降,肝细胞损伤进一步加重,细胞悬液中ALT和AST水平显著上升,细胞内过氧化酶SOD活性明显下降^[14-16],脂质过氧化产物MDA和NO量显著增多。烟花苣对 H_2O_2 致LO2细胞损伤有较好的保护作用,能显著改善细胞的形态和结构,明显降低细胞ALT和AST的水平,并能明显提高损伤细胞的SOD活性,显著减少MDA和NO的含量,减轻 H_2O_2 对LO2细胞的损害。

综上所述,烟花苣可通过提高抗氧化功能,减轻膜脂质过氧化而发挥对肝细胞损伤的保护作用。睡莲花烟花苣对 H_2O_2 导致的肝细胞损伤有一定保护作用,为烟

花苣的安全应用提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 刘勇民. 维吾尔药志[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社, 1999:496.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(维吾尔药分册)[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社, 1999:111.
- [3] 宋敏,李晨阳,谭为,等. 雪白睡莲花中烟花苣的提取工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(9):128-131.
- [4] LUYEN BTT, TAI BH, THAO NP, et al. Anti-inflammatory components of *Euphorbia humifusa* Willd[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(8):1895-1900.
- [5] JUAN-BADATURUGE M, HABTEMARIAM S, THOMAS MJK. Antioxidant compounds from a South Asian beverage and medicinal plant, *Cassia auriculata* [J]. Food Chemistry, 2011, 125(1):221-225.
- [6] LI RP, GUO ML, ZHANG G, et al. Neuroprotection of Nicotiflorin in Permanent Focal Cerebral Ischemia and in Neuronal Cultures[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(9):1868-1872.
- [7] 张石蕾,赵军,刘涛,等. 烟花苣对刀豆蛋白A致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(12):1559-1564.
- [8] 马俊飞,张石蕾,吕梅霞,等. 半乳糖胺致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(5):270-274.
- [9] ZHAO J, TUERSNMAIMAITI M, JI T, et al. Hepatoprotective activity of isostrictinin from *Nymphaea candida* on Con A-induced acute liver injury in mice [J]. Natural Product Research, 2019, 14(1):368-372.
- [10] 陈宇征,吕文良. 中药导致药物性肝损伤的机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(11):1476-1478.
- [11] 冯传平,丁海霞,黄松,等. 狭基线纹香茶菜水溶性总黄酮对 H_2O_2 致LO2细胞损伤的保护作用[J]. 中国药师,

- 2018, 21(1):53-57.
- [12] 郑欣, 刘盟, 常占瑛, 等. 石榴皮多酚纯化物对 LO2 肝细胞的损伤影响[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(2):96-99.
- [13] WANG LQ, ZHU LJ, GAO SY, et al. Withanolides isolated from *Nicandra physaloides* protect liver cells against oxidative stress - induced damage[J]. Functional Foods, 2018, 40:93-101.
- [14] 吴军, 周春祥, 赵凤鸣, 等. 麻黄连翘赤小豆汤三方对 H₂O₂ 诱导损伤的 LO2 人肝细胞的保护作用[J]. 中药新药

- 与临床药理, 2013, 24(4):367-370.
- [15] 徐春蕾, 李祥, 陈宏降, 等. 三白草中化学成分对 H₂O₂ 损伤 LO2 细胞保护作用[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2):69-70.
- [16] 李桂兰, 抗晶晶, 殷志敏. L-茶氨酸对 H₂O₂ 致 LO2 细胞损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2014, 36(6):785-790.

(收稿日期:2019-11-15;修回日期:2020-01-04)

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.011

注射用烟酸致过敏性休克 2 例*

陈亚淳, 陈长蓉[△], 贺翠

(重庆市涪陵中心医院, 重庆 408099)

中图分类号:R969.3;R977.2

文献标识码:D

文章编号:1006-4931(2020)15-0046-03

烟酸又名尼古酸,属 B 族维生素,具有降低低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白、升高高密度脂蛋白、抑制血栓素 A₂ 和升高前列环素的作用,广泛用于临床,可用于缺血性心脏病、心肌梗死和心绞痛,常见不良反应有皮肤潮红、瘙痒,可出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状并加重溃疡,偶见荨麻疹、蚁走样症状和轻度肝功能损害^[1-2]。注射用烟酸有关的过敏性休克报道较罕见,本研究中分析了本院发生的 2 例注射用烟酸致过敏性休克罕见病例,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

病例 1:女,56 岁,因“反复胸闷、心悸 2 月,加重 7 d”于 2019 年 3 月 2 日收入心血管内科,体温 36.6℃,心率 70 次/分,呼吸 20 次/分,血压 153/77 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),支气管激发试验阳性,入院诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、不稳定型心绞痛、高血压、支气管哮喘和鼻炎,否认药物食物过敏史。给予静脉输注 0.9% 氯化钠注射液 200 mL + 丹参多酚酸盐粉针 200 mg、0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 复合辅酶 400 U、0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 注射用烟酸(吉林津升制药有限公司,国药准字 H20040246,批号为 20190107,规格为每支 25 mg)75 mg,每日 1 次。3 月 3 日 10:17,首次输入注射用烟酸约 4 min(液体约 10 mL)后,患者自述心慌、喉部梗阻,护士立即停止输液,重新建立静脉通道,行心电图监护、吸氧(2~3 L/min),心电图监护示交界性逸搏心律,心率 45 次/分,血压 68/42 mmHg,血氧饱和度 95%,考虑过敏性休克,立即遵医嘱静脉注射阿托品 1 mg、肾上腺素 1 mg、地塞米松 10 mg,复方氯化钠 500 mL

静脉滴注。10:22,给予氢化可的松 100 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注。10:40,心电图监护示窦性心律,心率 120 次/分,血压 77/56 mmHg,再快速补充复方氯化钠,多巴胺、去甲肾上腺素维持血压,患者呼吸困难、心悸症状逐渐缓解。11:00,心率 90 次/分,血压 119/63 mmHg,生命体征平稳。次日,以丹参川芎嗪注射液替代注射用烟酸,其余药品继续使用,未再出现相应症状。经积极治疗后,3 月 8 日病情好转出院。

病例 2:女,89 岁,因“反复胸闷、心悸 6 年,加重 20 d”于 2019 年 9 月 30 日收入心血管内科,主诉有高血压史,长期口服氯沙坦钾和氨氯地平,否认药物、食物过敏史,体温 36.4℃,心率 79 次/分,呼吸 20 次/分,血压 125/64 mmHg,入院诊断为冠心病、不稳定型心绞痛、慢性心功能不全、脑动脉供血不足、肺部感染、胸腔积液。10 月 1 日,医嘱重组人脑利钠肽 0.5 mg 微泵输入、托拉塞米 20 mg 静脉注射、注射用烟酸 100 mg(吉林津升制药有限公司,国药准字 H20040247,批号为 201903091)加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注。13:25 给予输注烟酸组,输注 5 min 后患者突发全身湿冷、大汗淋漓,诉心悸、头晕不适,心电图监护示心率 150 次/分,呼吸 25 次/分,血压 63/32 mmHg,血氧饱和度和 95%,立即停止烟酸组静脉滴注,建立静脉双通道,给予静脉注射地塞米松磷酸钠注射液 2.5 mg、肾上腺素 0.5 mg、多巴胺 3 mg,再以 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 加多巴胺 100 mg 快速静脉滴注,医护人员床旁守护,积极抢救。20 min 后(即 13:45),患者诉心悸、头晕症状减轻,测心率 120 次/分,呼吸 21 次/分,血压

*基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目[cstc2019jscx-msxmX0082]。

第一作者:陈亚淳,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1073831214@qq.com。

[△]通信作者:陈长蓉,女,硕士研究生,主任护师,研究方向为护理管理和临床护理,(电子信箱)changrongchenwei@163.com。